

Farmacología de los antivirales

Un **virus** es un agente infeccioso microscópico de naturaleza menos compleja que las células y que, de hecho, necesita a estas últimas para poder multiplicarse, dado que carece de maquinaria propia para ello.

Estructura de los virus. Los virus están constituidos por:

- **Material genético**, portador de la información necesaria para asegurar su replicación (ADN o ARN, o ambos). Puede ser **monocatenario** o **bicatenario**, e incluso puede ser **bicatenario con regiones monocatenarias**; estar dispuesto **en línea** o en forma **circular**; o incluso estar **segmentado**. Las cadenas de ADN o ARN pueden ir en sentido positivo (+), negativo (-) o incluso con partes de cadena en un sentido y otras en otro sentido (+/-). La replicación del genoma de la mayoría de los virus ADN se produce en el núcleo de la célula. La replicación de los virus ARN se suele producir en el citoplasma.
- **Cubierta proteica o cápside**, que protege al material genético.
- Algunos virus poseen además una **cubierta membranosa o bicapa lipídica** que los rodea cuando se encuentran fuera de la célula. Esta membrana contiene proteínas codificadas tanto por el propio genoma vírico como por el de las células hospedadoras, además de glúcidos complejos cuyo origen es exclusivamente de la célula hospedadora.

Ciclo biológico de los virus:

- Fijación y penetración del virus en la célula hospedadora. El virus se une a un receptor específico presente en la membrana del huésped.
- Interiorización a través de un mecanismo de fagocitosis. Se produce la decapsidación o pérdida de la cápsula viral y liberación del ácido nucleico del virus en el citoplasma celular.
- Interiorización del ácido nucleico viral en el núcleo celular (en el caso de los virus ARN se requiere una transformación previa del ARN en ADN).
- Multiplicación (utilizando la maquinaria genética del huésped) para formar nuevo ADN viral.

Clasificación de los virus. La clasificación más utilizada, la de Baltimore, se basa en el mecanismo de producción del ARNm considerando el tipo de material genético (ADN, ARN o ambos), la existencia de cadenas dobles o sencillas y si pueden utilizar o no la transcriptasa inversa.

Principales virus patógenos humanos:

- **Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).** Es un retrovirus que posee una cinética de replicación muy agresiva. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan específicamente con linfocitos T CD4. Se han descrito numerosos subtipos, lo que supone un inconveniente a la hora de conseguir un tratamiento eficaz. VIH-1 y VIH-2 son capaces de provocar el SIDA. VIH-2 se asocia más frecuentemente con formas neurológicas del síndrome.
- **Virus de la hepatitis C.** Posee como material genético una única cadena de ARN en sentido positivo (+ssRNA). La expresión del ARN del VHC, aprovechando la maquinaria genética de los hepatocitos humanos, induce la síntesis de una única proteína o poliproteína, por lo que varias proteasas celulares y virales deben actuar para liberar las formas activas de las proteínas que la constituyen (estructurales: *E1* y *E2* y no estructurales: *NS1*, *NS2*, *NS3*, *NS4A*, *NS4B*, *NS5A* y *NS5B*). El VHC posee una elevada variabilidad genética.
- **Virus de la hepatitis B.** Contiene ADN; sin embargo precisa replicarse a través de un ARN intermediario, por lo que el virus contiene una retrotranscriptasa. Se replica en el interior de los núcleos de los hepatocitos infectados. Los tres principales sistemas antígeno-anticuerpo relacionados con el VHB son: antígeno de superficie (HBsAg), antígeno del *core* o núcleo (HBcAg) y antígeno e (HBeAg).

- **Virus de la gripe.** Se conocen 3 tipos de virus de la gripe, denominados A, B y C. Los tipos A y B son los que causan la enfermedad humana epidémica. Están constituidos por 8 fragmentos de ARN monocatenario negativo. Los **virus de la gripe A** se clasifican en función de 2 proteínas antigénicas localizadas en la superficie del virión, la **hemaglutinina (H)** y la **neuraminidasa (N)**, responsables de la respuesta inmunológica del huésped.
- **Virus herpéticos.** Se incluyen aquí virus de gran relevancia patológica para los seres humanos: herpes virus simplex (VHS), varicela zóster (VVZ), Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). Son virus de doble cadena de ADN.
- **Papilomavirus.** Su material genético consiste en ADN bicatenario (dsDNA). Muestran una notable preferencia por las células epiteliales humanas. En función de su potencial oncogénico, se clasifican en tipos de bajo y de alto riesgo (los tipos 16 y 18 de VPH son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales).

Fármacos antivirales

Según su mecanismo de acción se clasifican en:

- **Inhibidores de la penetración viral.** Se incluyen aquí todos los fármacos que impiden que el virus penetre en las células o que libere su material genético en el citoplasma.
 - **Inhibidores de la neuraminidasa.** Poseen analogía estructural con el ácido siálico. Oseltamivir y zanamivir inhiben la neuraminidasa presente en los virus de la gripe de tipo A y B.
 - **Inhibidores de la penetración del VIH.** Se unen a la proteína CD4 impidiendo la fusión de la membrana celular con la cápside del virus y la inyección del contenido de ésta dentro del citoplasma celular.
 - **Inhibidores de los receptores de quimiocinas.** En este grupo se incluye maraviroc, que inhibe el correceptor humano de quimiocinas CCR5.
 - **Inhibidores de la fusión virus-célula.** Se incluye aquí enfuvirtida, que bloquea la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4+, inhibiendo la fusión de la cubierta viral con la membrana celular.
 - **Aminas cíclicas.** Son los derivados del adamantano y se incluyen amantadina, tromantadina y rimantadina. El mecanismo de la acción antiviral reside en la inhibición de la proteína M2 viral, cuya activación conduce a la acidificación del interior del virión, necesaria para la decapsidación del virus.
- **Inhibidores de la replicación del material genético viral.** Actúan inhibiendo enzimas implicadas en la replicación genética del virus, por lo que impiden su multiplicación.
 - **Inhibidores de la ADN polimerasa.** Se utilizan en el tratamiento del herpesvirus (virus del herpes simple 1 y 2, varicela zóster, Epstein-Barr y citomegalovirus). La ADN polimerasa permite la replicación del material genético de los ADN virus, como los herpesvirus, incorporando los nucleótidos correspondientes. Los fármacos inhibidores de esta enzima no destruyen los virus, sino que impiden que proliferen.
 - Son, en general, análogos de las bases nucleicas:
 - ✓ Análogos de guanosina: Aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina.
 - ✓ Análogos de adenosina: penciclovir, famciclovir.
 - ✓ Análogos de timidina: brivudina, idoxuridina.
 - Con estructura no nucleosídica: foscarnet.
 - **Inhibidores de la transcriptasa inversa.** La transcriptasa inversa permite a los retrovirus transformar su ARN en ADN para que sea replicado junto con el de la célula hospedadora.
 - **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos:**

- ✓ Análogos de timidina: zidovudina, estavudina, telbivudina
 - ✓ Análogos de citidina: lamivudina, emtricitabina
 - ✓ Análogos de guanosina: didanosina, entecavir
 - ✓ Análogos de adenosina: abacavir, adefovir-dipivoxil, tenofovir-disoproxil
- **Inhibidores no nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa:** En este grupo se incluyen fármacos cuya estructura química se aleja mucho de los nucleósidos antirretrovirales. Son: nevirapina, efavirenz, etravirina y rilpivirina.
- **Inhibidores de la integrasa**
 - La integrasa del VIH facilita la integración o inserción del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped, proceso indispensable para la replicación viral.
 - En este grupo se incluyen: raltegravir, elvitegravir y dolutegravir.
- **Inhibidores de la ARN polimerasa (NS5B) y de la proteína NS5A**
 - La proteína NS5B es una ARN polimerasa viral indispensable para la replicación. Los fármacos inhibidores de esta enzima son sofosbuvir y dasabuvir. En pacientes con VHC de genotipo 1 las tasas globales de respuesta virológica sostenida con sofosbuvir son, en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina, muy elevadas.
 - La proteína NS5A participa en la replicación del genoma viral a través de interacciones con la NS5B. Sus inhibidores son daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir. Todos ellos se unen selectivamente a esta proteína inhibiendo, en última instancia, la síntesis de ARN viral.
- **Inhibidores del ensamblaje de nuevas partículas virales.** Muchas proteínas vitales del VIH son precursores poliproteicos que tienen que ser fraccionados para obtener las proteínas específicas en su forma útil. El corte de estas cadenas está catalizado por una proteasa específica.
 - **Inhibidores de la proteasa del VIH**
 - Los inhibidores de la proteasa (IP) imitan la estructura química de los puntos de la cadena polipeptídica donde la enzima produce los cortes, bloqueando así la acción.
 - Los IP son muy susceptibles a la aparición de resistencias, lo que obliga a su uso conjunto con otras clases de antirretrovirales. Este hecho dio lugar a un paulatino cambio en el pronóstico de la enfermedad.
 - Los IP comercializados en España son: indinavir, lopinavir-ritonavir, saquinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir y fosamprenavir.
 - Se considera que la combinación a dosis fijas de fármacos antirretrovirales simplifica el tratamiento y, por tanto, facilita la adhesión mantenida.
 - Las **combinaciones de medicamentos antirretrovirales** en una única forma farmacéutica incluyen 2 o más fármacos de las siguientes clases: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la proteasa e inhibidores enzimáticos del metabolismo de antirretrovirales. La incorporación de estos últimos, como ritonavir y cobicistat, permite potenciar el efecto de los antirretrovirales reduciendo sus efectos adversos.
 - **Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C**
 - La proteína NS3 del VHC es una enzima multifuncional, que revierte el enrollamiento de cadenas dobles de ARN formadas durante la replicación viral. Está implicada por tanto en el ensamblaje, pero también en la replicación.
 - Los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC son boceprevir, simeprevir y paritaprevir.

- **Antivirales biológicos**

- Inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales

- Las **inmunoglobulinas** son proteínas naturales del organismo con un gran papel inmunitario. Pueden ser de carácter específico, como los anticuerpos, o inespecíficas.
 - ✓ Las **inmunoglobulinas inespecíficas** participan en fenómenos de neutralización de toxinas y opsonización de microorganismos, activando el sistema de complemento y la lisis celular mediada por anticuerpos, o favoreciendo la fagocitosis. En este grupo se incluye Beriglobina P® en prevención de la hepatitis A, sarampión y rubeola.
 - ✓ Los **sueros específicos antivirales** están formados por un conjunto de **inmunoglobulinas específicas**. Aquí se incluyen la inmunoglobulina humana antihepatitis B y la inmunoglobulina humana antirrábica.
 - ✓ Entre los **anticuerpos monoclonales** antivirales se encuentra palivizumab, frente al virus sincitial respiratorio (VSR). Es un inhibidor de la fusión que se emplea en el tratamiento de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior.

- **Citocinas: interferones**

- Las citocinas son moléculas con una elevada actividad biológica, capaces de modificar la respuesta celular y que ejercen sus funciones reguladoras uniéndose a receptores específicos presentes en la superficie de la célula diana. Las citocinas de mayor interés terapéutico son los interferones (IFN) de tipo I y el TNF.
- Los IFN se clasifican en 2 grupos. Los de tipo I, que incluyen el IFN- α y el β que tienen efectos antivirales y antiproliferativos, y el tipo II, constituido por el IFN- γ , con propiedades inmunomoduladoras.
- Los IFN interactúan con sus receptores en la membrana celular, pero el efecto se produce en el núcleo. Los efectos producidos por las proteínas inducidas por IFN pueden ser:
 - ✓ Producción de proteínas inhibitoras del proceso de replicación.
 - ✓ Inhibición de la expresión genética.
 - ✓ Depleción de metabolitos esenciales.
 - ✓ Modulación del sistema inmunitario mediado por células.
 - ✓ Acción citotóxica.